

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Empliciti 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.
Empliciti 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Empliciti 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon met poeder bevat 300 mg elotuzumab*.

Empliciti 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
Elke injectieflacon met poeder bevat 400 mg elotuzumab.

Na reconstitutie bevat elke ml concentraat 25 mg elotuzumab.

* Elotuzumab wordt geproduceerd in NS0-cellen via recombinant-DNA-techniek.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Het poeder is wit tot gebroken wit als hele of gefragmenteerde koek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Empliciti is geïndiceerd in combinatie met lenalidomide en dexamethason voor de behandeling van multipel myeloom bij volwassen patiënten die ten minste een eerdere behandeling hebben gekregen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Empliciti is geïndiceerd in combinatie met pomalidomide en dexamethason voor de behandeling van recidief en refractair multipel myeloom bij volwassen patiënten die ten minste twee eerdere behandelingen hebben gekregen inclusief lenalidomide en een proteasoomremmer en die ziekteprogressie vertoonden bij de laatste behandeling (zie rubriek 4.2 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met elotuzumab moet worden gestart door en onder toezicht staan van artsen met ervaring in de behandeling van multipel myeloom.

Premedicatie ter preventie van infusiegerelateerde reacties (*infusion related reactions*IRR's)

Patiënten moeten de volgende premedicatie 45-90 minuten vóór de infusie met Empliciti toegediend krijgen (zie rubriek 4.4):

- Dexamethason 8 mg intraveneus
- H1-blokker: difenhydramine (25-50 mg oraal of intraveneus) of equivalente H1-blokker.
- H2-blokker: ranitidine (50 mg intraveneus of 150 mg oraal) of equivalente H2-blokker.
- Paracetamol (650-1000 mg oraal).

Behandeling van IRR's

Indien zich een IRR \geq graad 2 voordoet tijdens toediening van Empliciti, moet de infusie stopgezet worden. Na resolutie tot \leq graad 1 moet Empliciti opnieuw opgestart worden bij 0,5 ml/min en kan

het, zoals verdragen, stapsgewijs met een snelheid van 0,5 ml/min elke 30 minuten verhoogd worden tot de snelheid waarbij de IRR zich voordeed. Als de IRR zich niet opnieuw voordoet, kan de escalatie hervat worden (zie tabel 3 en 4).

Bij patiënten die een IRR krijgen, moeten elke 30 minuten tot 2 uur na het einde van de infusie met Empliciti de vitale functies gecontroleerd worden. Als de IRR zich opnieuw voordoet, moet de infusie met Empliciti stopgezet worden en mag deze die dag niet hervat worden (zie rubriek 4.4). Zeer ernstige IRR's (\geq graad 3) vereisen mogelijk permanente stopzetting van de behandeling met Empliciti en starten van noodbehandeling.

Dosering voor toediening met lenalidomide en dexamethason

De duur van iedere behandelingscyclus is 28 dagen, zie het doseerschema in tabel 1.

Behandeling moet worden vervolgd tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De aanbevolen dosis Empliciti bedraagt 10 mg/kg lichaamsgewicht elke week intraveneus toegediend, op dag 1, 8, 15 en 22 voor de eerste twee behandelingscycli en daarna elke 2 weken op dag 1 en 15.

De aanbevolen dosis lenalidomide bedraagt 25 mg oraal eenmaal daags op dag 1-21 van herhaalde 28 dagen durende cycli, en ten minste 2 uur na de infusie met Empliciti wanneer het op dezelfde dag wordt toegediend.

De toediening van dexamethason verloopt als volgt:

- Op dagen dat Empliciti wordt toegediend, moet 28 mg dexamethason eenmaal daags oraal gegeven worden tussen 3 en 24 uur voorafgaand aan Empliciti, plus 8 mg intraveneus tussen 45 en 90 minuten vóór toediening van Empliciti op dag 1, 8, 15 en 22 van herhaalde 28 dagen durende cycli.
- Op dagen dat Empliciti niet wordt toegediend maar wel een dosis dexamethason is gepland (dag 8 en 22 van cyclus 3 en alle daaropvolgende cycli), moet dexamethason 40 mg oraal toegediend worden.

Tabel 1: Aanbevolen doseerschema van Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason

Cyclus	28 dagen cyclus 1 & 2				28 dagen cyclus 3+			
Dag van cyclus	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicatie	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
Empliciti (mg/kg lichaamsgewicht) intraveneus	10	10	10	10	10		10	
Lenalidomide (25 mg) oraal	Dag 1-21				Dag 1-21			
Dexamethason (mg) oraal	28	28	28	28	28	40	28	40
Dag van cyclus	1	8	15	22	1	8	15	22

Zie de overeenkomstige samenvatting van de productkenmerken voor aanvullende informatie over lenalidomide en dexamethason.

Dosering voor toediening met pomalidomide en dexamethason

De duur van iedere behandelingscyclus is 28 dagen, zie het doseerschema in tabel 2.

Behandeling moet worden vervolgd tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De aanbevolen dosis Empliciti bedraagt 10 mg/kg lichaamsgewicht elke week intraveneus toegediend, op dag 1, 8, 15 en 22 van elke behandelingscyclus voor de eerste twee cycli en daarna 20 mg/kg lichaamsgewicht toegediend op dag 1 van iedere behandelingscyclus.

De aanbevolen dosis pomalidomide bedraagt 4 mg oraal eenmaal daags op dag 1-21 van herhaalde 28 dagen durende cycli, en ten minste 2 uur na de infusie met Empliciti wanneer het op dezelfde dag wordt toegediend.

Toediening van dexamethason aan volwassenen ≤ 75 jaar oud en > 75 jaar oud:

- Op dagen dat Empliciti wordt toegediend: geef patiënten ≤ 75 jaar oud 28 mg dexamethason oraal tussen 3 en 24 uur voorafgaand aan Empliciti plus 8 mg intraveneus tussen 45 en 90 minuten voorafgaand aan Empliciti. Geef patiënten > 75 jaar oud 8 mg dexamethason oraal tussen 3 en 24 uur voorafgaand aan Empliciti plus 8 mg intraveneus tussen 45 en 90 minuten voorafgaand aan Empliciti.
- Op dagen dat Empliciti niet wordt toegediend maar wel een dosis dexamethason is gepland (dag 8, 15 en 22 van cyclus 3 en alle daaropvolgende cycli): geef 40 mg oraal aan patiënten ≤ 75 jaar oud en 20 mg oraal aan patiënten > 75 jaar oud.

Tabel 2: Aanbevolen doseerschema van Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason

Cyclus	28 dagen cyclus 1 & 2				28 dagen cyclus 3+			
Dag van cyclus	1	8	15	22	1	8	15	22
Premedicatie	✓	✓	✓	✓	✓			
Empliciti (mg/kg lichaamsgewicht)intraveneus	10	10	10	10	20			
Pomalidomide (4 mg) oraal	Dag 1-21				Dag 1-21			
Dexamethason (mg) intraveneus	8	8	8	8	8			
Dexamethason (mg) oraal ≤ 75 jaar oud	28	28	28	28	28	40	40	40
Dexamethason (mg) oraal > 75 jaar oud	8	8	8	8	8	20	20	20
Dag van cyclus	1	8	15	22	1	8	15	22

Zie de overeenkomstige samenvatting van de productkenmerken voor aanvullende informatie over pomalidomide en dexamethason.

Zie de rubriek "Wijze van toediening" hieronder voor instructies over de infusiesnelheden.

Dosisuitstel, -onderbreking of -stopzetting

Indien de dosis van een geneesmiddel in het regime uitgesteld, onderbroken of stopgezet wordt, kan de behandeling met de andere geneesmiddelen zoals gepland verder gaan. Indien echter orale of intraveneuze toediening van dexamethason wordt uitgesteld of stopgezet, moet de toediening van Empliciti gebaseerd worden op klinisch oordeel (bijv. risico op overgevoeligheid) (zie rubriek 4.4).

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing voor Empliciti nodig voor patiënten ouder dan 65 jaar (zie rubriek 5.2). Gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van Empliciti bij patiënten ≥ 85 jaar zijn zeer beperkt. De dosis voor dexamethason in combinatie met pomalidomide wordt aangepast op basis van leeftijd. Zie 'Toediening van dexamethason aan volwassenen ≤ 75 jaar oud en > 75 jaar oud' hierboven.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing voor Empliciti nodig voor patiënten met lichte (creatinineklaring (CrCl) = 60 - 89 ml/min), matige (CrCl = 30 - 59 ml/min), ernstige (CrCl < 30 ml/min) nierfunctiestoornissen of eindstadium van nierfalen die dat dialyse vereist (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing voor Empliciti nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine (TB) \leq de bovengrens van de normaalwaarde (Upper Limit of Normal, ULN) en aspartaataminotransferase (ASAT) $>$ ULN, of TB $<$ 1 tot 1,5 x ULN en welke ASAT-waarde ook). Empliciti werd niet bestudeerd bij patiënten met een matige (TB $>$ 1,5 tot 3 x ULN en welke ASAT-waarde ook) of ernstige (TB $>$ 3 x ULN en welke ASAT-waarde ook) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevant gebruik van Empliciti in de pediatrische populatie voor de indicatie multipel myeloom.

Wijze van toediening

Empliciti is enkel voor intraveneus gebruik.

Infusiesnelheid voor Empliciti 10 mg/kg lichaamsgewicht

De toediening van de gereconstitueerde en verdunde oplossing moet gestart worden met een infusiesnelheid van 0,5 ml/min. Als de infusie goed verdragen wordt, kan de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd worden, zoals beschreven in tabel 3. De maximale infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 5 ml/min.

Tabel 3: Infusiesnelheid voor Empliciti 10 mg/kg lichaamsgewicht

Cyclus 1, dosis 1		Cyclus 1, dosis 2		Cyclus 1, dosis 3 en 4 en alle daaropvolgende cycli
Tijdsinterval	Snelheid	Tijdsinterval	Snelheid	Snelheid
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	\geq 30 min	4 ml/min*	
\geq 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Houd deze snelheid aan tot de infusie voltooid is,.

Infusiesnelheid voor Empliciti 20 mg/kg lichaamsgewicht

De toediening van de gereconstitueerde en verdunde oplossing moet gestart worden met een infusiesnelheid van 3 ml/min. Als de infusie goed verdragen wordt, kan de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd worden, zoals beschreven in tabel 4. De maximale infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 5 ml/min.

Bij patiënten waarbij de snelheid verhoogd is naar 5 ml/min bij de dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht moet de snelheid worden verlaagd naar 3 ml/min bij de eerste infusie van 20 mg/kg lichaamsgewicht.

Tabel 4: Infusiesnelheid voor Empliciti 20 mg/kg lichaamsgewicht

Dosis 1		Dosis 2 en alle daaropvolgende doses
Tijdsinterval	Snelheid	Snelheid
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
\geq 30 min	4 ml/min*	

* Houd deze snelheid aan tot de infusie voltooid is.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van Empliciti voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

De samenvatting van de productkenmerken voor lenalidomide, pomalidomide en dexamethason die gebruikt worden in combinatie met Empliciti moet geraadpleegd worden voordat met behandeling begonnen wordt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

IRR's

IRR's werden gemeld bij patiënten die elotuzumab kregen (zie rubriek 4.8).

Premedicatie bestaande uit dexamethason, H1-blokker, H2-blokker en paracetamol moeten toegediend worden vóór de infusie met Empliciti (zie rubriek 4.2 Premedicatie). Het percentage van IRR's was veel hoger bij patiënten die geen premedicatie kregen.

In geval dat een symptoom van een IRR een graad ≥ 2 bereikt, moet de infusie met Empliciti onderbroken worden en moeten gepaste medische en ondersteunende maatregelen ingesteld worden. Vitale functies moeten elke 30 minuten tot 2 uur na het einde van de infusie met Empliciti gecontroleerd worden. Zodra de reactie verdwenen is (symptomen \leq graad 1) kan men de infusie met Empliciti opnieuw opstarten met de aanvankelijke infusiesnelheid van 0,5 ml /min. Indien de symptomen zich niet opnieuw voordoen, kan de infusiesnelheid elke 30 minuten stapsgewijs verhoogd worden tot een maximum van 5 ml/min (zie rubriek 4.2 Wijze van toediening).

Zeer ernstige IRR's vereisen mogelijk permanente stopzetting van de behandeling met Empliciti en starten van noodbehandeling. Patiënten met lichte tot gematigde IRR's kunnen Empliciti krijgen met een lagere infusiesnelheid en onder strikt toezicht (zie rubriek 4.2 "Wijze van toediening").

Gebruikscondities voor geneesmiddelen die samen met Empliciti gebruikt worden

Empliciti wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen. De gebruikscondities die van toepassing zijn op die geneesmiddelen zijn daarom ook van toepassing op de combinatiebehandeling. De samenvatting van de productkenmerken voor alle geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Empliciti moet geraadpleegd worden voordat met behandeling begonnen wordt.

Infecties

In klinische onderzoeken bij patiënten met multipel myeloom was de incidentie van alle infecties, inclusief pneumonie, hoger bij patiënten die behandeld werden met Empliciti (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten onder toezicht gehouden worden en infecties moeten behandeld worden met standaardbehandeling.

Tweede primaire maligniteiten (Second primary malignancies, SPM's)

In een klinisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom waarin Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason werd vergeleken met behandeling met lenalidomide en dexamethason (CA204004), was de incidentie van SPM's, en specifiek van vaste tumoren en niet-melanome huidkanker, hoger bij patiënten die behandeld werden met Empliciti (zie rubriek 4.8). Van SPM's is bekend dat ze geassocieerd zijn met blootstelling aan lenalidomide, wat toenam bij patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason vs. lenalidomide en dexamethason. Het percentage hematologische maligniteiten was hetzelfde voor de twee behandelingsgroepen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op de ontwikkeling van SPM's.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,92 mg natrium per flacon van 300 mg of 5,23 mg natrium per flacon van 400 mg, wat overeenkomt met respectievelijk 0,2% of 0,3%, van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar farmacokinetische interacties uitgevoerd. Er wordt niet verwacht dat Empliciti, als gehumaniseerd monoklonaal antilichaam, gemetaboliseerd zal worden door cytochroom-P450- (CYP-)enzymen of andere geneesmiddelmetaboliserende enzymen. Er wordt niet verwacht dat remming of inductie van deze enzymen door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen invloed zal hebben op de farmacokinetiek van Empliciti.

Empliciti kan worden gedetecteerd in de serumewit-elektroforese (serum protein electrophoresis, SPEP)- en serumimmunofixatie-bepalingen bij myeloompatiënten, en het middel kan de juiste classificatie van de respons verstoren. De aanwezigheid van elotuzumab in het serum van de patiënt kan een kleine piek veroorzaken in de vroege gamma-regio bij SPEP die IgGκ bij serumimmunofixatie is. Deze interferentie kan invloed hebben op de bepaling van complete respons en mogelijk recidief vanuit complete respons bij patiënten met myeloomproteïne van het type IgG kappa. In geval van detectie van bijkomende pieken op de serumimmunofixatie, moet de mogelijkheid van een biklonale gammopathie uitgesloten worden.

De samenvatting van de productkenmerken voor lenalidomide, pomalidomide en dexamethason die gebruikt worden in combinatie met Empliciti moet geraadpleegd worden voordat met behandeling begonnen wordt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/Anticonceptie bij mannen en vrouwen.

Empliciti mag niet gebruikt worden bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij de klinische toestand van de vrouw een behandeling met elotuzumab vereist. Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot 120 dagen na afloop van de behandeling. Mannen moeten effectieve anticonceptiemaatregelen nemen gedurende en 180 dagen na de behandeling indien hun partner zwanger is of zwanger kan worden en geen effectieve anticonceptie gebruikt.

Zwangerschap

Er is geen menselijke ervaring met elotuzumab tijdens de zwangerschap. Elotuzumab zal gegeven worden in combinatie met lenalidomide, wat gecontra-indiceerd is tijdens zwangerschap. Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek beschikbaar over het effect op reproductieve toxiciteit wegens het ontbreken van een gepast diermodel. Empliciti mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met elotuzumab vereist.

De samenvatting van de productkenmerken voor alle geneesmiddelen die gebruikt worden in combinatie met Empliciti moet geraadpleegd worden voordat met behandeling begonnen wordt. Wanneer Empliciti gebruikt wordt met lenalidomide of pomalidomide bestaat er een risico op foetaal letsel, inclusief ernstige levensbedreigende menselijke geboortefwijkingen die in verband zijn gebracht met deze middelen, en is er de noodzaak om te handelen naar de vereisten aangaande het vermijden van zwangerschap, inclusief tests en anticonceptie. Lenalidomide en pomalidomide zijn aanwezig in het bloed en het sperma van patiënten die het geneesmiddel krijgen. Zie de samenvatting van de productkenmerken voor vereisten aangaande anticonceptie, vanwege de aanwezigheid en transmissie in sperma, en voor aanvullende bijzonderheden. Patiënten die Empliciti krijgen in combinatie met lenalidomide of pomalidomide moeten het programma voor zwangerschapspreventie voor respectievelijk lenalidomide of pomalidomide volgen.

Borstvoeding

Van elotuzumab wordt niet verwacht dat het in de moedermelk uitgescheiden zal worden. Elotuzumab wordt echter toegediend in combinatie met lenalidomide of pomalidomide. De borstvoeding moet worden gestaakt vanwege het gebruik van lenalidomide of pomalidomide.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om het effect van elotuzumab op de vruchtbaarheid te evalueren. Het effect van elotuzumab op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid is dus onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de gemelde bijwerkingen wordt niet verwacht dat Empliciti invloed heeft op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die IRR's ervaren, moeten het advies krijgen niet te rijden en geen machines te bedienen totdat de symptomen zijn verminderd.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsgegevens van elotuzumab werden beoordeeld vanuit een totaal van 682 patiënten met multipel myeloom die behandeld werden met elotuzumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason (451 patiënten), bortezomib en dexamethason (103 patiënten), of pomalidomide en dexamethason (128 patiënten) samengebracht vanuit 8 klinische onderzoeken. De meeste bijwerkingen waren licht tot matig van aard (graad 1 of 2).

De ernstigste bijwerking die zich kan voordoen tijdens behandeling met elotuzumab is pneumonie.

De vaakst voorkomende bijwerkingen (doen zich voor bij > 10% van de patiënten) tijdens behandeling met elotuzumab waren IRR's, diarree, herpes zoster, nasofaryngitis, hoesten, pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, lymfopenie en gewichtsverlies.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die gemeld werden bij 682 patiënten met multipel myeloom die in 8 klinische onderzoeken behandeld werden met elotuzumab worden weergegeven in tabel 5.

Deze bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep, zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen bij patiënten met multipel myeloom die behandeld werden met Empliciti

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Totale frequentie	Frequentie graad 3/4
<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Pneumonie ^a	Zeer vaak	Vaak
	Herpes zoster ^b	Vaak	Soms
	Bovenste luchtweginfectie	Zeer vaak	Vaak
	Nasofaryngitis	Zeer vaak	Niet bekend
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Lymfopenie ^c	Zeer vaak	Vaak
	Leukopenie	Vaak	Vaak
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	Anafylactische reactie	Soms	Soms
	Overgevoeligheid	Vaak	Soms
<i>Psychische stoornissen</i>	Stemmingsveranderingen	Vaak	Niet bekend
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Hoofdpijn	Zeer vaak	Soms
	Hypo-esthesie	Vaak	Soms
<i>Bloedvataandoeningen</i>	Diepe veneuze trombose	Vaak	Vaak
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	Hoesten ^d	Zeer vaak	Soms
	Orofaryngeale pijn	Vaak	Niet bekend
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	Diarree	Zeer vaak	Vaak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	Nachtzweeten	Vaak	Niet bekend
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	Pijn op de borst	Vaak	Vaak
	Vermoeidheid	Zeer vaak	Vaak
	Pyrexie	Zeer vaak	Vaak
<i>Onderzoeken</i>	Gewicht verlaagd	Zeer vaak	Soms
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	Infusiegerelateerde reactie	Vaak	Soms

^a Het begrip ‘pneumonie’ is een groepering van de volgende begrippen: pneumonie, atypische pneumonie, bronchopneumonie, lobaire pneumonie, bacteriële pneumonie, pneumonie door schimmels, influenza-pneumonie en pneumokokkenpneumonie

^b Het begrip ‘herpes zoster’ is een groepering van de volgende begrippen: herpes zoster, orale herpes en herpesvirusinfectie.

^c Het begrip ‘lymfopenie’ omvat de volgende begrippen: lymfopenie en verlaging in aantal lymfocyten.

^d Het begrip ‘hoesten’ omvat de volgende begrippen: hoest, productieve hoest en hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen.

Voor blootstelling gecorrigeerde percentages voor bijwerkingen (alle graden en graad 3/4) in CA204004, een klinisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom waarin Empliciti in combinatie met behandeling met lenalidomide en dexamethason (n = 318) wordt vergeleken met behandeling met lenalidomide en dexamethason (n = 317), worden getoond in tabel 6.

Tabel 6: CA204004 Voor blootstelling gecorrigeerde percentages voor bijwerkingen voor met Empliciti behandelde patiënten versus met lenalidomide en dexamethason behandelde patiënten [omvat meerdere voorvallen bij alle behandelde patiënten]

Bijwerking	Empliciti + Lenalidomide en Dexamethason N = 318				Lenalidomide en Dexamethason N = 317			
	Alle graden		Graad 3/4		Alle graden		Graad 3/4	
	Aantal voorvallen	Percentage (incidentieci jfer/100 patiëntjaren)	Aantal voorvallen	Percentage (incidentieci jfer/100 patiëntjaren)	Aantal voorvallen	Percentage (incidentieci jfer/100 patiëntjaren)	Aantal voorvallen	Percentage (incidentieci jfer/100 patiëntjaren)
Diarree	303	59,2	19	3,7	206	49,3	13	3,1
Pyrexie	220	43,0	8	1,6	116	27,7	10	2,4
Vermoeidheid	205	40,0	33	6,4	145	34,7	26	6,2
Hoesten ^a	170	33,2	1	0,2	85	20,3	-	-
Nasofaryngitis	151	29,5	-	-	116	27,7	-	-
Infectie van de bovenste luchtwegen	129	25,2	2	0,4	95	22,7	4	1,0
Lymfopenie ^b	90	17,6	65	12,7	57	13,6	31	7,4
Hoofdpijn	88	17,2	1	0,2	40	9,6	1	0,2
Pneumonie ^c	80	15,6	54	10,5	54	12,9	34	8,1
Leukopenie	70	13,7	19	3,7	65	15,5	21	5,0
Herpes zoster ^d	51	10,0	5	1,0	24	5,7	3	0,7
Orofaryngeale pijn	45	8,8	-	-	17	4,1	-	-
Gewicht verlaagd	44	8,6	4	0,8	20	4,8	-	-
Nachtzweeten	31	6,1	-	-	12	2,9	-	-
Pijn op de borst	29	5,7	2	0,4	12	2,9	1	0,2
Diepe veneuze trombose	26	5,1	18	3,5	12	2,9	7	1,7
Hypo-esthesie	25	4,9	1	0,2	12	2,9	-	-
Stemmingsveranderingen	23	4,5	-	-	8	1,9	-	-
Overgevoeligheid	10	2,0	-	-	4	1,0	1	0,2

^a Het begrip 'hoesten' omvat de volgende begrippen: hoest, productieve hoest en hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen.

^b Het begrip 'lymfopenie' omvat de volgende begrippen: lymfopenie en verlaging in aantal lymfocyten.

^c Het begrip 'pneumonie' is een groepering van de volgende begrippen: pneumonie, atypische pneumonie, bronchopneumonie, lobaire pneumonie, bacteriële pneumonie, pneumonie door schimmels, griepneumonie en pneumokokkenpneumonie.

^d Het begrip 'herpes zoster' is een groepering van de volgende begrippen: herpes zoster, orale herpes en infectie met het herpesvirus.

Voor blootstelling gecorrigeerde percentages voor bijwerkingen (alle graden en graad 3/4) in CA204125, een klinisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom waarin Empliciti in combinatie met behandeling met pomalidomide en dexamethason (N = 60) werd vergeleken met behandeling met pomalidomide en dexamethason (N = 55), worden getoond in tabel 7.

Tabel 7: CA204125 Voor blootstelling gecorrigeerde percentages voor bijwerkingen voor met Empliciti behandelde patiënten versus met pomalidomide en dexamethason behandelde patiënten [omvat meerdere voorvallen bij alle behandelde patiënten]

Bijwerking	Empliciti + pomalidomide en dexamethason N = 60				pomalidomide en dexamethason N = 55			
	Alle graden		Graad 3/4		Alle graden		Graad 3/4	
	Aantal voorvallen	Percentage (incidentiecijfer/100 patiëntjaren)	Aantal voorvallen	Percentage (incidentiecijfer/100 patiëntjaren)	Aantal voorvallen	Percentage (incidentiecijfer/100 patiëntjaren)	Aantal voorvallen	Percentage (incidentiecijfer/100 patiëntjaren)
Hoesten ^a	12	25,2	1	2,1	9	26,2	-	-
Nasofaryngitis	12	25,2	-	-	10	29,1	-	-
Infectie van de bovenste luchtwegen	9	18,9	-	-	10	29,1	1	2,9
Leukopenie	13	27,3	9	18,9	3	8,7	2	5,8
Lymfopenie ^b	10	21,0	6	12,6	1	2,9	1	2,9
Pneumonie ^c	6	12,6	4	8,4	9	26,2	8	23,3
Herpes zoster ^d	5	10,5	-	-	3	8,7	-	-
Infusiegerelateerde reactie	2	4,2	1	2,1	1	2,9	-	-
Pijn op de borst	2	4,2	-	-	1	2,9	-	-
Nachtzweeten	1	2,1	-	-	-	0,0	-	-
Hypo-esthesie	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-
Stemmingswisselingen	1	2,1	-	-	1	2,9	-	-

^a Het begrip 'hoesten' omvat de volgende begrippen: hoest, productieve hoest en hoestsyndroom van de bovenste luchtwegen.

^b Het begrip 'lymfopenie' omvat de volgende begrippen: lymfopenie en verlaging in aantal lymfocyten.

^c Het begrip 'pneumonie' is een groepering van de volgende begrippen: pneumonie, atypische pneumonie, bronchopneumonie, lobaire pneumonie, bacteriële pneumonie, pneumonie door schimmels, griepneumonie en pneumokokkenpneumonie.

^d Het begrip 'herpes zoster' is een groepering van de volgende begrippen: herpes zoster, orale herpes, infectie met het herpesvirus en herpes zoster ophthalmicus.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

IRR's

In de klinisch onderzoeken bij patiënten met multipel myeloom werden IRR's gemeld bij ongeveer 10% van de patiënten die premedicatie kregen en die behandeld werden met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason (N = 318) en 3% van de patiënten die premedicatie kregen en die behandeld werden met Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason (N=60) (zie rubriek 4.4). Het percentage lichte tot gematigde IRR's was > 50% bij patiënten die geen premedicatie kregen. Alle meldingen van IRR's waren ≤ graad 3. IRR's van graad 3 deden zich voor bij 1% van de patiënten. De vaakst voorkomende symptomen van een IRR in studie CA204004 omvatten koorts,

rillingen en hoge bloeddruk. Vijf procent (5%) van de patiënten had een onderbreking nodig van de toediening van Empliciti voor een mediane duur van 25 minuten vanwege een IRR, en 1% van de patiënten stopte vanwege IRR's. Van de patiënten die een IRR ervoeren, kreeg 70% (23/33) de reactie tijdens de eerste dosis. Alle IRR's die werden gemeld in studie CA204125 deden zich voor tijdens de eerste behandelingscyclus en waren \leq graad 2.

Infecties

De incidentie van infecties, inclusief pneumonie, lag hoger bij Empliciti-behandeling dan bij de controlegroep (zie rubriek 4.4). In een klinisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom (CA204004) werden infecties gemeld bij 81,4% van de patiënten uit de groep met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason (n = 318), en 74,4% uit de groep met lenalidomide en dexamethason (n = 317). Infecties van graad 3-4 werden opgemerkt bij 28% en 24,3% van respectievelijk de patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason en de patiënten die behandeld werden met lenalidomide en dexamethason. Fatale infecties kwamen niet vaak voor en werden gemeld bij 2,5% van de patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason en bij 2,2% van de patiënten die behandeld werden met lenalidomide en dexamethason. De incidentie van pneumonie was hoger in de groep met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason in vergelijking met de groep met lenalidomide en dexamethason, gemeld als respectievelijk 15,1% vs. 11,7%, met een fataal resultaat bij respectievelijk 0,6% vs. 0%.

In een klinisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom (CA204125) werden infecties gemeld bij 65% van de patiënten uit de groep met Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason (N = 60), en 65,5% uit de groep met pomalidomide en dexamethason (N = 55). Infecties van graad 3-4 werden opgemerkt bij 13,3% en 21,8% van respectievelijk de patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason en de patiënten die behandeld werden met pomalidomide en dexamethason. Fatale infecties (d.w.z. graad 5 infecties) kwamen niet vaak voor en werden gemeld bij 5% van de patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason en bij 3,6% van de patiënten die behandeld werden met pomalidomide en dexamethason.

SPM's

De incidentie van SPM's lag hoger bij Empliciti-behandeling dan bij de controlegroep (zie rubriek 4.4). In het klinisch onderzoek bij patiënten met multipel myeloom (CA204004) werden invasieve SPM's waargenomen bij 6,9% van de patiënten uit de groep met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason (n = 318) en 4,1% uit de groep met lenalidomide en dexamethason (n = 317). Van SPM's is bekend dat ze geassocieerd zijn met blootstelling aan lenalidomide, wat werd uitgebreid naar patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason vs. lenalidomide en dexamethason. Het percentage hematologische maligniteiten was hetzelfde voor de twee behandelingsgroepen (1,6%). Vaste tumoren werden gemeld bij 2,5% en 1,9% van respectievelijk de patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason en de patiënten die behandeld werden met lenalidomide en dexamethason. Niet-melanome huidkanker werd gemeld bij 3,1% en 1,6% van respectievelijk de patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason en de patiënten die behandeld werden met lenalidomide en dexamethason.

Er werden geen SPM voorvallen gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason (N = 60) en 1 voorval (1,8%) bij patiënten die behandeld werden met pomalidomide en dexamethason (N = 55) in studie CA204125.

Diepe veneuze trombose

In een klinisch onderzoek met patiënten met multipel myeloom (CA204004), werd diepe veneuze trombose gerapporteerd bij 7,2% van de patiënten die behandeld werden met Empliciti gecombineerd met lenalidomide en dexamethason (N = 318) en 3,8% van de patiënten behandeld met lenalidomide en dexamethason (N = 317). Van de patiënten die behandeld werden met aspirine, werd diepe veneuze trombose gerapporteerd bij 4,1 % van de patiënten die behandeld werden met Empliciti gecombineerd met lenalidomide en dexamethason (E-Ld) en bij 1,4% van de patiënten behandeld met lenalidomide

en dexamethason (Ld). De percentages diepe veneuze trombose geobserveerd tussen de behandelingsgroepen waren gelijkaardig voor patiënten aan wie profylactisch laagmoleculairgewicht-heparine gegeven werd (2,2% in beide groepen), en voor patiënten aan wie vitamine K-antagonisten gegeven werd, waren de percentages 0% voor patiënten behandeld met E-Ld en 6,7% voor patiënten behandeld met Ld.

Immunogeniciteit

Net als bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op immunogeniciteit tegen Empliciti. Van 390 patiënten in vier klinische onderzoeken die behandeld werden met Empliciti en die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen het product, testten 72 patiënten (18,5%) positief op tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen het product, gemeten met een elektrochemiluminescente (ECL) bepaling. Neutraliserende antilichamen werden gedetecteerd bij 19 van de 299 patiënten in CA204004. Bij de meeste patiënten deed immunogeniciteit zich vroeg in de behandeling voor en was deze kortstondig (verdween in 2 tot 4 maanden). Er was geen duidelijk causaal bewijs van gewijzigde farmacokinetische, werkzaamheids- of toxiciteitsprofielen met de ontwikkeling van antilichamen tegen het product, op basis van de populatieanalyses inzake farmacokinetiek en blootstelling-respons.

Van de 53 patiënten in CA204125 die behandeld werden met Empliciti en die evalueerbaar waren voor de aanwezigheid van antilichamen tegen het product, testten 19 patiënten (36%) positief, waarvan 1 patiënt persistent positief, op tijdens de behandeling optredende antilichamen tegen het product, gemeten met een elektrochemiluminescente (ECL) bepaling. De antilichamen tegen het product kwamen bij deze 19 patiënten op binnen de eerste 2 maanden na starten van de behandeling met Empliciti. Bij 18 (95%) van deze 19 patiënten verdwenen de antilichamen tegen het product in 2 tot 3 maanden. Neutraliserende antilichamen werden gedetecteerd bij 2 van de 53 patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Van één patiënt werd een overdosis gemeld met 23,3 mg/kg lichaamsgewicht elotuzumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason. De patiënt had geen symptomen, vereiste geen behandeling voor de overdosis en was in staat verder te gaan met de elotuzumab-behandeling.

In geval van overdosering moeten patiënten nauwkeurig worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van bijwerkingen, en moet een geschikte symptomatische behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen. ATC-code: L01XC23.

Werkingsmechanisme

Elotuzumab is een immunostimulerend gehumaniseerd, IgG1-monoklonaal antilichaam dat zich specifiek richt op het eiwit signalerend lymfocytactivatiemolecuulfamilieid 7 (SLAMF7). SLAMF7 wordt in hoge mate tot expressie gebracht op multipel myeloom-cellen, onafhankelijk van cytogenetische afwijkingen. SLAMF7 wordt eveneens tot expressie gebracht op naturalkillercellen (NK), normale plasmacellen en andere immuuncellen, inclusief sommige T-celsubsets, monocyt, B-cellen, macrofagen en pDC's (plasmacytoïde dendritische cellen), maar wordt niet gedetecteerd op normale vaste weefsels of hemopoëtische stamcellen.

Elotuzumab activeert naturalkillercellen rechtstreeks via zowel de SLAMF7-route als via Fc-receptoren die de antimyeloombactiviteit in vitro verhogen. Elotuzumab richt zich eveneens op SLAMF7 op myeloomcellen en via interacties met Fc receptoren op specifieke immuuncellen, bevordert de vernietiging van myeloomcellen via NK cel-gemedieerde antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) en macrofaag gemedieerde antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose (ADCP). In niet-klinische modellen werd aangetoond dat elotuzumab synergistische activiteit heeft wanneer het gecombineerd wordt met lenalidomide, pomalidomide of bortezomib.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason (CA204004)

CA204004 is een gerandomiseerd, open-label onderzoek werd uitgevoerd ter evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason (E-Ld) bij patiënten met multipel myeloom die een tot drie eerdere behandelingen hadden gekregen. Alle patiënten hadden gedocumenteerde progressie volgend op hun meest recente behandeling. Patiënten die refractair waren voor lenalidomide werden uitgesloten en 6% van de patiënten had eerdere behandeling met lenalidomide gekregen. Patiënten moesten minimaal 12 weken herstellen na een autologe stamceltransplantatie (SCT), en 16 weken van allogene SCT. Patiënten met een cardiale amyloïdose of plasmacellenleukemie werden van dit onderzoek uitgesloten

Geschikte patiënten werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 om behandeld te worden met ofwel Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason, ofwel lenalidomide en dexamethason (Ld). Behandeling werd toegediend in cycli van 4 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Elotuzumab 10 mg/kg lichaamsgewicht werd elke week voor de eerste 2 cycli en daarna om de 2 weken intraveneus toegediend. Voorafgaand aan infusie met Empliciti werd dexamethason toegediend als een verdeelde dosis: een orale dosis van 28 mg en een intraveneuze dosis van 8 mg. In de controlegroep en in weken zonder Empliciti werd 40 mg dexamethason wekelijks als een enkelvoudige orale dosis toegediend. Lenalidomide 25 mg werd eenmaal daags oraal ingenomen voor de eerste 3 weken van elke cyclus. Beoordeling van de tumorrespons werd om de 4 weken uitgevoerd.

In totaal werden 646 patiënten gerandomiseerd voor behandeling: 321 naar Empliciti in combinatie met lenalidomide en dexamethason en 325 naar lenalidomide en dexamethason.

Demografische kenmerken en baselienkenmerken waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd bedroeg 66 jaar (bereik van 37 tot 91); 57% van de patiënten was ouder dan 65 jaar; 60% van de patiënten was mannelijk; blanken maakten 84% van de onderzoekspopulatie uit, Aziaten 10% en zwarten 4%. Het stadium volgens het International Staging System (ISS) was I bij 43%, II bij 32% en III bij 21% van de patiënten. De cytogenetische categorieën met hoog risico van del17p en t(4;14) waren aanwezig bij respectievelijk 32% en 9% van de patiënten. Het mediane aantal eerdere behandelingen bedroeg 2. Vijfendertig procent (35%) van de patiënten was refractair (progressie tijdens of binnen 60 dagen na laatste behandeling) en 65% had een recidief (progressie na 60 dagen na laatste behandeling). Eerdere behandelingen omvatten: stamceltransplantatie (55%), bortezomib (70%), melfalan (65%), thalidomide (48%) en lenalidomide (6%).

De primaire eindpunten van dit onderzoek, progressievrije overleving (progression-free survival, PFS), zoals beoordeeld aan de hand van de kansverhouding (HR – hazardratio), en het totale responspercentage (overall response rate, ORR), werden bepaald op basis van beoordelingen die door een geblindeerde onafhankelijke toetsingscommissie (IRC) uitgevoerd werden. Werkzaamheidsresultaten worden weergegeven in tabel 8 en in figuur 1. Het mediane aantal behandelingscycli bedroeg 19 voor de Empliciti-groep en 14 voor de vergelijkingsgroep.

Totale overleving (overall survival, OS) was een secundair eindpunt. Vooraf was gepland dat de definitieve OS-analyse zou plaatsvinden na ten minste 427 sterfgevallen.

Tabel 8: CA204004 Werkzaamheidsresultaten

	E-Ld N = 321	Ld n = 325
PFS (ITT)		
Risicoverhouding [97,61%-BI]	0,68 [0,55, 0,85]	
Gestratificeerde log-ranktest p-waarde ^a	0,0001	
1-jarig PFS-percentage (%) [95% -BI]	68 [63, 73]	56 [50, 61]
2-jarig PFS-percentage (%) [95% -BI]	39 [34, 45]	26 [21, 31]
3-jarig PFS-percentage ^b (%) [95%-BI]	23 [18, 28]	15 [10, 20]
Mediane PFS in maanden [95%-BI]	18,5 [16,5, 21,4]	14,3 [12,0, 16,0]
Respons		
Totale respons (ORR) ^c n (%) [95%-BI]	252 (78,5) [73,6, 82,9]	213 (65,5) [60,1, 70,7]
p-waarde ^d	0,0002	
Complete respons (CR + sCR) ^e n (%)	14 (4,4) ^f	24 (7,4)
Zeer goede partiële respons (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	91 (28,3)	67 (20,6)
Partiële respons (RR/PR) n (%)	147 (45,8)	122 (37,5)
Gecombineerde responsen (CR+sCR+VGPR) n (%)	105 (32,7)	91 (28,0)
Totale overleving^g		
Risicoverhouding [95,4%-BI]	0,82 [0,68, 1,00]	
Gestratificeerde log-ranktest p-waarde	0,0408 ^h	
Mediane OS in maanden [95%-BI]	48,30 [40,34, 51,94]	39,62 [33,25, 45,27]

^a p-waarde op basis van de log-ranktest, gestratificeerd naar B2-microglobulinen (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), aantal eerdere behandelingslijnen (1 versus 2 of 3), en eerdere immunomodulerende behandeling (geen versus eerder alleen thalidomide versus andere).

^b Een vooraf gespecificeerde analyse voor percentage 3-jarige PFS werd uitgevoerd op basis van een minimale follow-upduur van 33 maanden.

^c Criteria van de European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

^d p-waarde op basis van de Cochran-Mantel-Haenszel chi-kwadraattest, gestratificeerd naar B2-microglobulinen (< 3,5 mg/l versus ≥ 3,5 mg/l), aantal eerdere behandelingslijnen (1 versus 2 of 3), en eerdere immunomodulerende behandeling (geen versus alleen eerder thalidomide versus andere).

^e Complete respons (CR) + strikte complete respons (sCR).

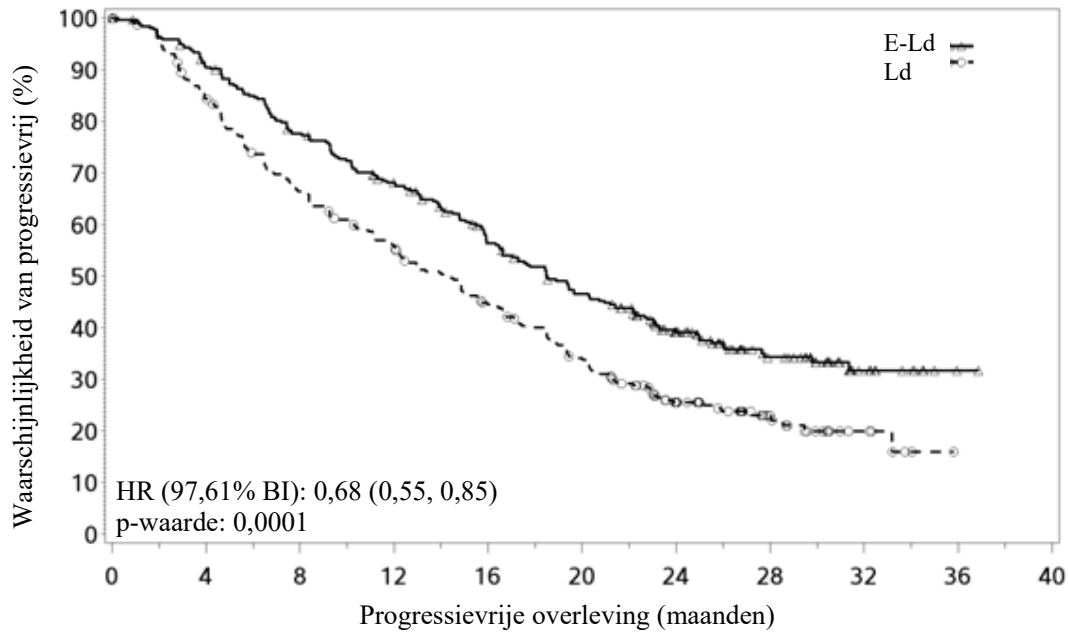
^f Percentages complete respons in de Empliciti-groep worden mogelijk onderschat vanwege interferentie van het monoklonaal antilichaam elotuzumab met de immunofixatiebepaling en de serumeiwit-elektroforesebepaling.

^g Een vooraf gespecificeerde definitieve analyse voor OS werd uitgevoerd op basis van ten minste 427 sterfgevallen met een minimale follow-upduur van 70,6 maanden.

^h De definitieve OS-analyse voldeed aan de in het protocol gespecificeerde grens voor statistische significantie ($p \leq 0,046$).

BI: betrouwbaarheidsinterval

Figuur 1: CA204004 Progressievrije overleving



Aantal proefpersonen met risico

E-Ld	321	282	240	206	164	133	87	43	12	1
Ld	325	262	204	168	130	97	53	24	7	

Verbeteringen waargenomen in PFS waren consistent voor de verschillende subsets, ongeacht leeftijd (< 65 jaar versus ≥ 65 jaar), risicostatus, aanwezigheid of afwezigheid van cytogenetische categorieën del17p of t(4;14), ISS-stadium, aantal eerdere behandelingen, eerdere immunomodulerende blootstelling, eerdere blootstelling aan bortezomib, status als recidief ondervindend of refractair, of nierfunctie, zoals getoond wordt in tabel 9.

Tabel 9: CA204004 Werkzaamheidsresultaten voor subsets

Subset beschrijving	E-Ld N = 321 Mediane PFS (maanden) [95%-BI]	Ld N = 325 Mediane PFS (maanden) [95%-BI]	HR [95%-BI]
Leeftijd			
< 65 jaar	19,4 [15,9, 23,1]	15,7 [11,2, 18,5]	0,74 [0,55, 1,00]
≥ 65 jaar	18,5 [15,7, 22,2]	12,9 [10,9, 14,9]	0,64 [0,50, 0,82]
Risicofactoren			
Hoog risico	14,8 [9,1, 19,6]	7,2 [5,6, 11,2]	0,63 [0,41, 0,95]
Standaard risico	19,4 [16,5, 22,7]	16,4 [13,9, 18,5]	0,75 [0,59, 0,94]
Cytogenetische categorie			
Aanwezigheid van del17p	19,6 [15,8, NE]	14,9 [10,6, 17,5]	0,65 [0,45, 0,93]
Afwezigheid van del17p	18,5 [15,8, 22,1]	13,9 [11,1, 16,4]	0,68 [0,54, 0,86]
Aanwezigheid van t(4;14)	15,8 [8,4, 18,4]	5,5 [3,1, 10,3]	0,55 [0,32, 0,98]
Afwezigheid van t(4;14)	19,6 [17,0, 23,0]	14,9 [12,4, 17,1]	0,68 [0,55, 0,84]
ISS-stadium			
I	22,2 [17,8, 31,3]	16,4 [14,5, 18,6]	0,61 [0,45, 0,83]
II	15,9 [9,5, 23,1]	12,9 [11,1, 18,5]	0,83 [0,60, 1,16]
III	14,0 [9,3, 17,3]	7,4 [5,6, 11,7]	0,70 [0,48, 1,04]

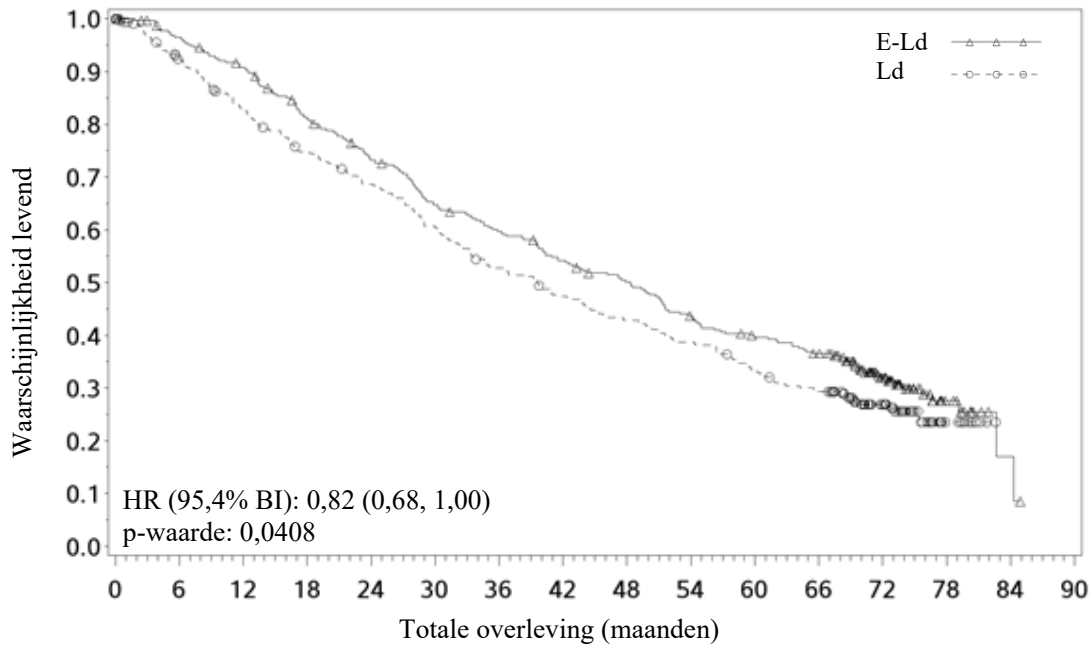
Tabel 9: CA204004 Werkzaamheidsresultaten voor subsets

Subset beschrijving	E-Ld	Ld	HR [95%-BI]
	N = 321 Mediane PFS (maanden) [95%-BI]	N = 325 Mediane PFS (maanden) [95%-BI]	
Eerdere behandelingen			
Lijnen van eerdere behandeling = 1	18,5 [15,8, 20,7]	14,5 [10,9, 17,5]	0,71 [0,54, 0,94]
Lijnen van eerdere behandeling = 2 of 3	18,5 [15,9, 23,9]	14,0 [11,1, 15,7]	0,65 [0,50, 0,85]
Eerdere blootstelling van thalidomide	18,4 [14,1, 23,1]	12,3 [9,3, 14,9]	0,61 [0,46, 0,80]
Geen eerdere immunomodulerende blootstelling	18,9 [15,8, 22,2]	17,5 [13,0, 20,0]	0,78 [0,59, 1,04]
Eerdere blootstelling aan bortezomib	17,8 [15,8, 20,3]	12,3 [10,2, 14,9]	0,67 [0,53, 0,84]
Geen eerdere blootstelling aan bortezomib	21,4 [16,6, NE]	17,5 [13,1, 21,3]	0,70 [0,48, 1,00]
Respons op de behandeling			
Recidief	19,4 [16,6, 22,2]	16,6 [13,0, 18,9]	0,75 [0,59, 0,96]
Refractair	16,6 [14,5, 23,3]	10,4 [6,6, 13,3]	0,55 [0,40, 0,76]
Nierfunctiestoornis			
Baseline CrCl < 60 ml/min	18,5 [14,8, 23,3]	11,7 [7,5, 17,4]	0,56 [0,39, 0,80]
Baseline CrCl ≥ 60 ml/min	18,5 [15,9, 22,2]	14,9 [12,1, 16,7]	0,72 [0,57, 0,90]

De 1-, 2-, 3-, 4- en 5-jarige percentages totale overleving voor Empliciti in combinatie met behandeling met lenalidomide en dexamethason bedroegen respectievelijk 91%, 73%, 60%, 50% en 40%, in vergelijking met 83%, 69%, 53%, 43% en 33% voor behandeling met lenalidomide en dexamethason (zie figuur 2).

De vooraf geplande definitieve OS-analyse werd uitgevoerd na 212 sterfgevallen in de E-Ld groep en 225 sterfgevallen in de Ld groep. De minimale follow-up was 70,6 maanden. Een statistisch significant OS-voordeel werd waargenomen in patiënten in de E-Ld groep vergeleken met patiënten in de Ld groep. Mediane OS in de E-Ld groep was 48,30 maanden vergeleken met 39,62 maanden in de Ld groep. Patiënten in de E-Ld groep hadden een 18% verlaagd overlijdensrisico vergeleken met patiënten in de Ld groep (HR = 0,82; 95.4% CI: 0.68, 1,00; p-waarde = 0.0408). Zie tabel 8 en figuur 2.

Figuur 2: CA204004 Totale overleving



Aantal proefpersonen met risico

E-Ld	321	303	283	250	224	197	181	163	149	129	115	105	57	15	2
Ld	325	287	255	228	208	184	159	142	128	116	98	86	47	9	

Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason (CA204125)

CA204125 is een gerandomiseerd open-label onderzoek dat werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Empliciti in combinatie met pomalidomide en dexamethason (E-Pd) te evalueren bij patiënten met refractair of recidief en refractair multipel myeloom die ten minste twee eerdere behandelingen hadden gekregen, inclusief lenalidomide en een proteasoomremmer en die ziekteprogressie vertoonden bij de laatste behandeling of binnen 60 dagen daarna. Patiënten waren refractair als ze progressie vertoonden tijdens of binnen 60 dagen na de behandeling met lenalidomide en een proteasoomremmer en tijdens of binnen 60 dagen na de laatste behandeling. Patiënten waren recidief en refractair als ze ten minste een partiële respons hadden op eerdere behandeling met lenalidomide en een proteasoomremmer, maar binnen 6 maanden progressie vertoonden en een progressieve ziekte hadden ontwikkeld tijdens of binnen 60 dagen na het voltooien van de laatste behandeling. Patiënten met een graad 2 of hogere perifere neuropathie werden uitgesloten van klinisch onderzoek met E-Pd.

In totaal werden 117 patiënten gerandomiseerd in een 1:1 ratio voor behandeling: 60 naar elotuzumab in combinatie met pomalidomide en dexamethason (E-Pd) en 57 naar pomalidomide en dexamethason (Pd). Behandeling werd toegediend in cycli van 4 weken (28 dagen) tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. Gedurende de eerste 2 cycli werd iedere week elotuzumab 10 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus toegediend en daarna iedere 4 weken 20 mg/kg lichaamsgewicht.

Dexamethason werd toegediend op dag 1, 8, 15 en 22 van iedere cyclus. In weken met Empliciti infusie werd dexamethason toegediend voorafgaand aan Empliciti als een verdeelde dosis: patiënten ≤75 jaar kregen een orale dosis van 28 mg en een intraveneuze dosis van 8 mg; patiënten > 75 jaar kregen een orale dosis van 8 mg en een intraveneuze dosis van 8 mg. In weken zonder een Empliciti-infusie en in de controle-groep werd dexamethason toegediend als een orale dosis van 40 mg bij patiënten ≤ 75 jaar en als een orale dosis van 20 mg bij patiënten > 75 jaar. Beoordeling van de tumorrespons werd om de 4 weken uitgevoerd.

Demografische kenmerken en baselinkenmerken waren evenwichtig verdeeld over de behandelingsgroepen. De mediane leeftijd bedroeg 67 jaar (spreiding van 36 tot 81); 62% van de

patiënten was ouder dan 65 jaar; 57% van de patiënten was mannelijk; blanken maakten 77% van de onderzoekspopulatie uit, Aziaten 21% en zwarten 1%. Het stadium volgens het International Staging System (ISS) was I bij 50%, II bij 38% en III bij 12% van de patiënten. De chromosomale afwijkingen als bepaald door de FISH van del(17p), t(4;14) en t(14;16) waren aanwezig in respectievelijk 5%, 11% en 7% van de patiënten. Elf (9,4%) patiënten had hoog-risico myeloom. Het mediane aantal eerdere behandelingen bedroeg 3. Zevenentachtig procent (87%) van de patiënten was refractair voor lenalidomide, 80% was refractair voor een proteasoomremmer en 70% was refractair voor zowel lenalidomide en een proteasoomremmer. Eerdere behandelingen omvatten: stamceltransplantatie (55%), bortezomib (100%), lenalidomide (99%), cyclofosfamide (66%) melfalan (63%), carfilzomib (21%) ixazomib (6%) en daratumumab (3%).

Het mediane aantal behandelingscycli bedroeg 9 voor de E-Pd-groep en 5 voor de Pd-groep. Het primaire eindpunt was PFS zoals beoordeeld door de onderzoeker, volgens de gewijzigde criteria van de Internationale Myeloom Werkgroep (IMWG). Mediane PFS per ITT was 10,25 maanden (95% BI: 5,59, kon niet worden geschat (non-estimable; NE)) in de E-Pd-groep en 4,67 maanden (95% BI: 2,83, 7,16) in de Pd-groep. PFS en ORR werden ook beoordeeld door de IRC.

PFS-resultaten volgens de onderzoeker en IRC worden samengevat in tabel 10 (minimale follow-up van 9,1 maanden). De Kaplan-Meier-curve voor PFS volgens de onderzoeker is weergegeven in figuur 3.

Tabel 10: CA204125 Werkzaamheidsresultaten

	Beoordeeld door de onderzoeker		IRC beoordeeld ^f	
	E-Pd N = 60	Pd N = 57	E-Pd N = 60	Pd N = 57
PFS (ITT)				
Risicoverhouding [95%-BI]	0,54 [0,34, 0,86]		0,51 [0,32, 0,82]	
Gestratificeerde log-ranktest p-waarde ^a	0,0078		0,0043	
Mediane PFS in maanden [95% BI]	10,25 [5,59, NE]	4,67 [2,83, 7,16]	10,25 [6,54, NE]	4,70 [2,83, 7,62]
Respons				
Totale respons (ORR) ^b n (%) [95% BI]	32 (53,3) [40,0, 66,3]	15 (26,3) [15,5, 39,7]	35 (58,3) [44,9, 70,9]	14 (24,6) [14,1, 37,8]
p-waarde ^c	0,0029		0,0002	
Complete Respons (CR + sCR) ^d n (%)	5 (8,3) ^e	1 (1,8)	0 (0,0) ^e	0 (0,0)
Zeer goede partiële respons (Very Good Partial Response, VGPR) n (%)	7 (11,7)	4 (7,0)	9 (15,0)	5 (8,8)
Partiële respons (RR/PR) n (%)	20 (33,3)	10 (17,5)	26 (43,3)	9 (15,8)
Gecombineerde responsen (CR+sCR+VGPR) n (%)	12 (20,0)	5 (8,8)	9 (15,0)	5 (8,8)

^a p-waarde gebaseerd op de log-rank test gestratificeerd voor stadium van de ziekte bij aanvang onderzoek (International Staging System I-II vs III) en aantal eerdere lijnen van behandeling (2-3 vs ≥ 4) op moment van randomisatie.

^b gewijzigde criteria van de Internationale Myeloom Werkgroep (IMWG).

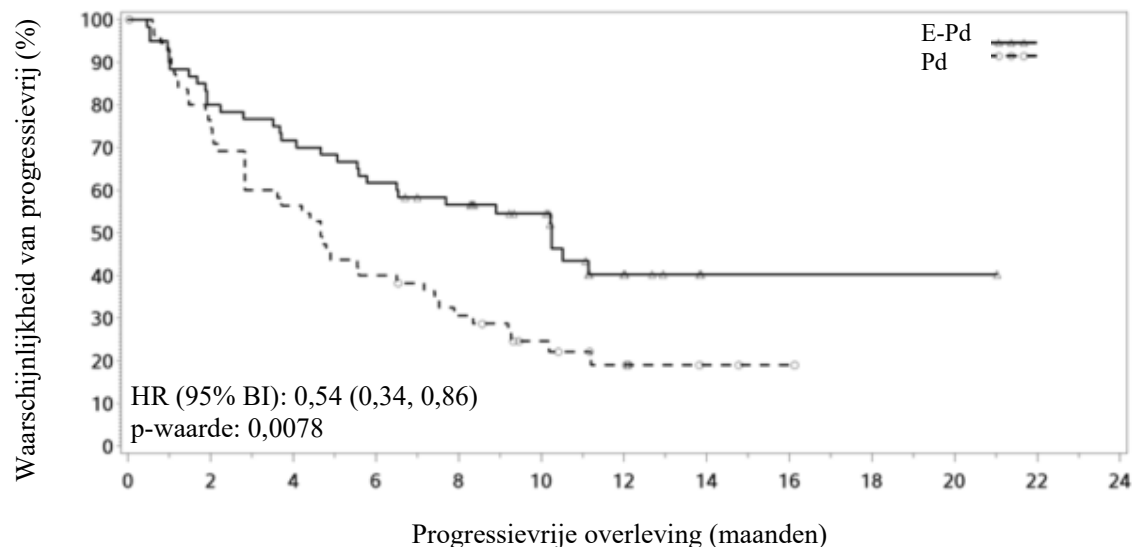
^c p-waarde gebaseerd op de Cochran-Mantel-Haenszel chi-square test gestratificeerd voor stadium van de ziekte bij aanvang onderzoek (International Staging System I-II vs III) en aantal eerdere lijnen van behandeling (2-3 vs ≥ 4) op moment van randomisatie.

^d Complete respons (CR) + strikte complete respons (sCR).

^e Percentages complete respons in de Empliciti-groep worden mogelijk onderschat vanwege interferentie van het monoklonaal antilichaam elotuzumab met de immunofixatiebepaling en de serumeiwit-elektroforesebepaling.

^f IRC beoordeling werd post-hoc uitgevoerd.
 NE: *non-estimable*, kon niet worden geschat

Figuur 3: CA204125 Progressievrije overleving volgens de onderzoeker



Aantal proefpersonen met risico

E-Pd	60	48	43	37	32	25	7	1	1	1	1
Pd	57	42	31	22	16	10	6	2	1		

PFS ITT beoordeling volgens de onderzoeker werd geëvalueerd in verschillende subgroepen, inclusief leeftijd (< 65 versus ≥ 65), ras, ISS-stadium, eerdere behandelingen, transplantatie, risico categorie, ECOG-status, creatinineklaring en cytogenetische afwijkingen. Onafhankelijk van de subgroep die werd geëvalueerd was PFS over het algemeen consistent met die waargenomen in de ITT populatie voor de behandelgroepen. De resultaten moeten echter met de nodige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, aangezien de beoordeling van consistentie van effect binnen verschillende subgroepen werd bemoeilijkt door het zeer beperkte aantal patiënten in de verschillende subgroepen.

Totale overleving (overall survival, OS) was een belangrijk secundair eindpunt van het onderzoek. De OS-gegevens van de verkennende analyse waren niet voldoende gevorderd op de sluitingsdatum (29 november 2018) met een minimale follow-up van 18,3 maanden. In totaal waren 40 (67%) patiënten in leven in de E-Pd-arm en 29 (51%) in de Pd-arm. De mediane OS werd niet behaald in de E-Pd-behandelgroep. De risicoverhouding en 95%-BI waren 0,54 (0,30, 0,96).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek (FK) van elotuzumab werd bestudeerd bij patiënten met multipel myeloom. Elotuzumab geeft niet-lineaire FK met verminderde klaring bij een verhoging van de dosering van 0,5-20 mg/kg lichaamsgewicht.

Absorptie

Elotuzumab wordt intraveneus gedoseerd en is daarom onmiddellijk en volledig biologisch beschikbaar.

Distributie

Het geometrisch gemiddelde distributievolume van elotuzumab bij het aanbevolen doseringsregime in combinatie met lenalidomide/dexamethason of pomalidomide/dexamethason bij steady state is respectievelijk 5,7 l (variatiecoëfficiënt [CV]: 23%) en 5,6 l (CV: 21%).

Biotransformatie

Het metabolische pad van elotuzumab is niet gekarakteriseerd. Elotuzumab is een IgG-monoklonaal antilichaam waarvan wordt verwacht dat het via katabole paden afgebroken wordt in kleine peptiden en aminozuren.

Eliminatie

De geometrisch gemiddelde totale klaring van elotuzumab bij 10 mg/kg lichaamsgewicht (in combinatie met lenalidomide en dexamethason) bij steady state is 0,194 l/dag (CV: 62,9%). Na stopzetting van elotuzumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason of in combinatie met pomalidomide en dexamethason zullen concentraties van elotuzumab afnemen tot ongeveer 3% (ongeveer 97% uitwassing, geschat door 5 halfwaardetijden) van de voor de populatie voorspelde maximale serumconcentratie bij steady state in 3 maanden.

Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse met gegevens van 440 patiënten nam de klaring van elotuzumab met toenemend lichaamsgewicht toe, wat een op gewicht gebaseerde dosis ondersteunt. Farmacokinetische populatieanalyse suggereerde dat de volgende factoren geen klinisch belangrijk effect hadden op de klaring van elotuzumab: leeftijd, geslacht, ras, baseline-lactaatdehydrogenase (LDH), albumine, nierfunctiestoornis, lichte leverfunctiestoornis en gelijktijdige toediening met lenalidomide/dexamethason of pomalidomide/dexamethason. Doelgedieerde klaring van elotuzumab nam toe bij hogere serumconcentraties M-proteïne.

Nierfunctiestoornis

In een open-label onderzoek (CA204007) werd de farmacokinetiek van elotuzumab in combinatie met lenalidomide en dexamethason geëvalueerd bij patiënten met multipel myeloom, met verschillende maten van nierfunctiestoornis (geclassificeerd aan de hand van de CrCl-waarden). Het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van elotuzumab werd geëvalueerd bij patiënten met normale nierfunctie (CrCl > 90 ml/min; N = 8), een ernstige nierfunctiestoornis die geen dialyse vereist (CrCl < 30 ml/min; N = 9), of eindstadium van nierfalen dat dialyse vereist (CrCl < 30 ml/min; N = 9). Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in de farmacokinetiek van elotuzumab gevonden tussen patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (met en zonder dialyse) en patiënten met normale nierfunctie (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Empliciti is een IgG1-monoklonaal antilichaam, dat voornamelijk via katabolisme geklaard wordt. Het is dus niet waarschijnlijk dat een leverfunctiestoornis de klaring ervan wijzigt. Het effect van een leverfunctiestoornis op de klaring van Empliciti werd geëvalueerd aan de hand van farmacokinetische populatieanalyses bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (TB ≤ ULN en ASAT > ULN, of TB < 1 tot 1,5 x ULN en welke ASAT-waarde ook; N = 33). Er werden geen klinisch belangrijke verschillen in de klaring van Empliciti gevonden tussen patiënten met een lichte leverfunctiestoornis en patiënten met een normale leverfunctie. Elotuzumab is niet bestudeerd bij patiënten met een matige (TB > 1,5 tot 3 x ULN en welke ASAT-waarde ook) of ernstige (TB > 3 x ULN en welke ASAT-waarde ook) leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Elotuzumab herkent enkel humaan SLAMF7-proteïne. Omdat elotuzumab niet-humane vormen van het SLAMF7-proteïne niet herkent, zijn *in-vivo*-veiligheidsgegevens uit dieronderzoeken irrelevant. Op dezelfde manier zijn er geen carcinogeniteitsgegevens beschikbaar voor elotuzumab bij dieren, noch werden vruchtbaarheids- en embryo-foetale toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd. Niet-klinische veiligheidsinformatie bestaat voornamelijk uit beperkte *in vitro* uitgevoerde huma(n)(e) cel-/weefselonderzoeken waar geen veiligheidsbevindingen geïdentificeerd werden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Natriumcitraat
Citroenzuurmonohydraat
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Na reconstitutie en verdunning

De gereconstitueerde oplossing moet onmiddellijk uit de flacon worden overgebracht naar de infuuszak.

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik van de gereconstitueerde en verdunde oplossing werd aangetoond voor 24 uur bij 2°C - 8°C en beschermd tegen licht.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de oplossing voor infusie onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en bewaaromstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaliter niet meer bedragen dan 24 uur bij 2°C - 8°C, beschermd tegen licht. De gereconstitueerde of verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren. De oplossing voor infusie kan maximaal 8 uur van de totale 24 uur bewaard worden bij 20°C - 25°C en bij kamerverlichting. Deze periode van 8 uur is inclusief de periode voor het toedienen van het product.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie of verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type-I-glazen injectieflacons met een inhoud van 20 ml, afgesloten met grijze butylstoppers en verzegeld met aluminium krimpverzegeling met een polypropyleen flip-off-dop, die 300 mg of 400 mg elotuzumab bevat. De kleur van de verzegelende flip-off-dop is ivoor voor de injectieflacon van 300 mg en blauw voor de injectieflacon van 400 mg.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Berekening van de dosis

Bereken de dosis (mg) en bepaal het aantal benodigde injectieflacons voor de dosis (10 mg/kg of 20 mg/kg) op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt. Er kan meer dan één injectieflacon Empliciti nodig zijn om de totale dosis aan de patiënt toe te dienen.

- De totale dosis elotuzumab in mg is gelijk aan het lichaamsgewicht van de patiënt in kg vermenigvuldigd met de dosis elotuzumab (10 of 20 mg/kg, zie rubriek 4.2).

Reconstitutie van de injectieflacons

Reconstitueer elke injectieflacon Empliciti aseptisch met een injectiespuit van voldoende grootte en een naald van 18 Gauge of kleiner, zoals getoond in tabel 11. Er kan een lichte tegendruk ervaren worden bij het toedienen van het water voor injecties, wat als normaal beschouwd wordt.

Tabel 11: Instructies reconstitutie

Sterkte	Hoeveelheid water voor injecties, vereist voor reconstitutie	Uiteindelijke volume van gereconstitueerd Empliciti in de injectieflacon (inclusief volume ingenomen door de vaste koek)	Concentratie na reconstitutie
injectieflacon 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
injectieflacon 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Houd de injectieflacon rechtop en meng de oplossing door de injectieflacon rond te draaien om de gelyofiliseerde koek op te lossen. Draai de injectieflacon dan een paar keer om om het poeder op te lossen dat mogelijk nog aanwezig is bovenaan bovenin de injectieflacon of op de stopper. Vermijd krachtige agitatie, NIET SCHUDDEN. Het gelyofiliseerde poeder moet in minder dan 10 minuten oplossen.

Nadat de resterende vaste stoffen volledig opgelost zijn, laat u de gereconstitueerde oplossing voor 5 tot 10 minuten staan. De gereconstitueerde oplossing is kleurloos tot lichtgeel, en doorzichtig tot zeer opaalachtig. Empliciti moet visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat het wordt toegediend. Voer de oplossing af indien deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

Vorbereiden van de oplossing voor infusie

De gereconstitueerde oplossing dient verdund te worden met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose-injectie om een uiteindelijk concentratiebereik voor infusie tussen de 1 mg/ml en 6 mg/ml te verkrijgen. Het volume van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose-injectie moet aangepast worden zodat de 5 ml/kg lichaamsgewicht van de patiënt bij welke gegeven dosis Empliciti ook niet wordt overschreden.

Bereken het benodigde volume (ml) van het verdunningsmiddel (ofwel 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose-injectie) om de oplossing voor infusie voor de patiënt te bereiden.

Trek het noodzakelijke volume voor de berekende dosis op uit elke injectieflacon, tot een maximum van 16 ml uit een injectieflacon van 400 mg en 12 ml uit een injectieflacon van 300 mg. Iedere injectieflacon bevat een lichte overvulling om voldoende extraheerbaar volume te garanderen.

Breng het opgetrokken volume uit alle injectieflacons die nodig waren volgens de berekende dosis voor deze patiënt over in een enkele infusiezak gemaakt van polyvinylchloride of polyolefine die het berekende volume van het verdunningsmiddel bevat. Meng de infusie voorzichtig door middel van handmatige rotatie. Niet schudden.

Empliciti is enkel voor eenmalig gebruik. Gooi al het overgebleven middel in de injectieflacon weg.

Toediening

De gehele infusie met Empliciti moet toegediend worden met een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen, laagproteïnebindend filter (met poriegrootte van 0,2-1,2 µm) met gebruikmaking van een geautomatiseerde infusiepomp.

De infusie met Empliciti is verenigbaar met:

- containers uit PVC en polyolefine;
- PVC-infusiesets;
- polyethersulfon en nylon inlinefilters met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.

Empliciti moet worden gestart met een infusiesnelheid van 0,5 ml/min voor de dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht en 3 ml/min voor de dosis van 20 mg/kg lichaamsgewicht. Als het goed verdragen wordt, kan de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd worden, zoals beschreven in tabel 3 en 4 (zie rubriek 4.2 "Wijze van toediening"). De maximale infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 5 ml /min.

De infusieoplossing met Empliciti moet onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en bewaaromstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaliter niet meer bedragen dan 24 uur bij 2°C - 8°C, beschermd tegen licht. De gereconstitueerde of verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren. De oplossing voor infusie kan maximaal 8 uur van de totale 24 uur bewaard worden bij 20°C - 25°C en bij kamerverlichting. Deze periode van 8 uur is inclusief de periode voor het toedienen van het product.

Verwijdering

Bewaar geen ongebruikte delen van de infusieoplossing voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1088/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2016

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stoffen

Bristol-Myers Squibb Company
6000 Thompson Road, East Syracuse
New York 13057
Verenigde Staten

Bristol-Myers Squibb Company
38 Jackson Road, Devens
MA 01434
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 - ANAGNI (FR)
Italië

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ierland

De gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moet de naam en het adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgave van het betrokken lot vermelden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module

1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Empliciti 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
elotuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 300 mg elotuzumab.
Na bereiding, bevat elke ml van concentraat 25 mg elotuzumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat en polysorbaat 80 (E433). Zie de
bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1088/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Empliciti 300 mg poeder voor concentraat
elotuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 300 mg elotuzumab.
Na bereiding, bevat elke ml van concentraat 25 mg elotuzumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat en polysorbaat 80 (E433). Zie de
bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

300 mg poeder voor concentraat

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Intraveneus gebruik.
IV-gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1088/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Empliciti 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
elotuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 400 mg elotuzumab.
Na bereiding, bevat elke ml van concentraat 25 mg elotuzumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat en polysorbaat 80 (E433). Zie de
bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1088/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET OP INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Empliciti 400 mg poeder voor concentraat
elotuzumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 400 mg elotuzumab.
Na bereiding, bevat elke ml van concentraat 25 mg elotuzumab.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, natriumcitraat, citroenzuurmonohydraat en polysorbaat 80 (E433). Zie de
bijsluiters voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

400 mg poeder voor concentraat

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiters.
Intraveneus gebruik.
IV-gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/16/1088/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Empliciti 300 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie Empliciti 400 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

elotuzumab

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Empliciti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Empliciti en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Empliciti bevat de werkzame stof elotuzumab, een monoklonaal antilichaam, een soort eiwit dat ontworpen is om een specifieke doelwitstof in het lichaam te herkennen en zich eraan te hechten. Elotuzumab hecht zich aan een doelwit-eiwit dat SLAMF7 wordt genoemd. SLAMF7 wordt in grote hoeveelheden aangetroffen op het oppervlak van multipel myeloom-cellen en op bepaalde cellen van uw immuunsysteem (naturalkillercellen). Wanneer elotuzumab bindt aan SLAMF7 op de multipel myeloom- of naturalkillercellen, stimuleert het uw immuunsysteem om de multipel myeloom-cellen aan te vallen en te vernietigen.

Empliciti wordt gebruikt om multipel myeloom te behandelen (een kanker van het beenmerg) bij volwassenen. U krijgt Empliciti samen met lenalidomide en dexamethason of samen met pomalidomide en dexamethason. Multipel myeloom is een kanker van een bepaald type witte bloedcel, de plasmacellen. Deze cellen delen zich ongecontroleerd en stapelen zich op in het beenmerg. Dit leidt tot schade aan de botten en nieren.

U krijgt Empliciti als uw kanker niet heeft gereageerd op bepaalde eerdere behandelingen, of als uw kanker terug is gekomen na bepaalde eerdere behandelingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Neem contact op met uw arts als u het niet zeker weet.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Infusiegerelateerde reactie

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u een van de bovenaan rubriek 4 vermelde infusiegerelateerde reacties krijgt. Deze bijwerkingen doen zich voornamelijk voor tijdens of na de infusie van de eerste dosis. Men zal u tijdens en na de infusie controleren op tekenen van dergelijke effecten.

Afhankelijk van de ernst van de infusiegerelateerde reacties heeft u mogelijk aanvullende behandeling nodig om complicaties te voorkomen en uw symptomen te verminderen, of uw infusie met Empliciti wordt onderbroken. Wanneer de symptomen weggaan of verbeteren, kan de infusie trager voortgezet worden en stapsgewijs versneld worden wanneer de symptomen zich niet opnieuw voordoen. Als u een sterke infusiegerelateerde reactie krijgt, kan uw arts beslissen om niet verder te gaan met behandeling met Empliciti.

Voorafgaand aan elke infusie met Empliciti krijgt u geneesmiddelen om de kans op infusiegerelateerde reacties te verminderen (zie rubriek 3: “Hoe gebruikt u dit middel? Geneesmiddelen die vóór elke infusie gegeven worden”).

Voordat u de behandeling met Empliciti begint, moet u ook de rubriek “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?” in de bijsluiter van alle geneesmiddelen lezen die u moet gebruiken in combinatie met Empliciti, voor informatie in verband met deze geneesmiddelen. Wanneer lenalidomide gebruikt wordt, moet bijzondere aandacht geschonken worden aan zwangerschapstests en zwangerschapspreventie (zie “Zwangerschap en borstvoeding” in deze rubriek).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Empliciti wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren jonger dan 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Empliciti nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Voor vrouwen die Empliciti krijgen

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

U mag Empliciti niet gebruiken als u zwanger bent, tenzij uw arts dit uitdrukkelijk aanbeveelt. De effecten van Empliciti op zwangere vrouwen of de mogelijke schade ervan bij een ongeboren baby zijn niet bekend.

- Als er enige kans bestaat dat u een vrouw bent die zwanger zou kunnen worden, moet u een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens de behandeling met Empliciti en tot 120 dagen na afloop van de behandeling.
- Vertel het uw arts als u zwanger wordt terwijl u Empliciti gebruikt.

Als u Empliciti krijgt in combinatie met lenalidomide of pomalidomide, moet u het programma om zwangerschap te voorkomen volgen dat geldt voor respectievelijk lenalidomide of pomalidomide volgen om te voorkomen dat u zwanger wordt (zie de bijsluiter van lenalidomide of pomalidomide).

Van lenalidomide en pomalidomide wordt verwacht dat het schadelijk is voor een ongeboren baby.

Het is niet bekend of elotuzumab in de moedermelk terechtkomt, of dat er een risico is voor het borstvoeding krijgende kind. Elotuzumab wordt gegeven samen met lenalidomide of pomalidomide. Stop de borstvoeding vanwege het gebruik van lenalidomide of pomalidomide.

Voor mannen die Empliciti krijgen

U moet een condoom gebruiken tijdens de behandeling met Empliciti en gedurende 180 dagen na het stoppen van de behandeling, om ervoor te zorgen dat uw partner niet zwanger wordt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Empliciti invloed heeft op uw rijvaardigheid of uw vermogen om machines te gebruiken. Als u echter een infusiegerelateerde reactie krijgt (koorts, rillingen, hoge bloeddruk, zie rubriek 4 “Mogelijke bijwerkingen”), mag u niet rijden, fietsen of machines gebruiken tot de reactie is gestopt.

Empliciti bevat natrium

Vertel het uw arts als u een natriumarm (zoutarm) dieet volgt vóóordat u Empliciti krijgt. Natrium is het hoofdbestanddeel van zout om te koken/eten. Dit geneesmiddel bevat 3,92 mg natrium per flacon van 300 mg of 5,23 mg natrium per flacon van 400 mg. Dit komt overeen met respectievelijk 0,2% of 0,3% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname via voeding van natrium voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Hoeveel Empliciti wordt er toegediend?

De hoeveelheid Empliciti die u krijgt, zal worden berekend op basis van uw lichaamsgewicht.

Hoe wordt Empliciti toegediend?

U zult Empliciti krijgen onder toezicht van een ervaren beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Het zal als infuus (infusie) in een ader (intraveneus) toegediend worden. De infusie duurt enkele uren.

U wordt behandeld met Empliciti in rondes van 28 dagen (4 weken), samen met andere medicijnen tegen multipel myeloom.

In combinatie met lenalidomide en dexamethason wordt Empliciti als volgt gegeven:

- In ronde 1 en 2: één keer per week op dag 1, 8, 15 en 22.
- In ronde 3 en daarna: één keer in de 2 weken op dag 1 en 15.

In combinatie met pomalidomide en dexamethason wordt Empliciti als volgt gegeven:

- In ronde 1 en 2: één keer per week op dag 1, 8, 15 en 22.
- In ronde 3 en daarna: één keer in de 4 weken op dag 1.

Zolang uw ziekte verbetert of stabiel blijft en de bijwerkingen verdraagbaar zijn blijft uw arts u behandelen met Empliciti.

Geneesmiddelen die vóór elke infusie gegeven worden

U moet de volgende geneesmiddelen gebruiken voorafgaand aan elke infusie met Empliciti om mogelijke infusiegerelateerde reacties te helpen verminderen:

- Een geneesmiddel om een allergische reactie te verminderen (antihistamine)
- Een geneesmiddel om ontsteking te verminderen (dexamethason)
- Een geneesmiddel om pijn en koorts te verminderen (paracetamol)

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Empliciti wordt gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen voor multipel myeloom. Wanneer een van de geneesmiddelen van de behandeling uitgesteld, onderbroken of stopgezet wordt, zal uw arts beslissen hoe uw behandeling voortgezet moet worden.

Heeft u te veel van dit middel gekregen?

Aangezien Empliciti u door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal worden toegediend, is het onwaarschijnlijk dat u te veel zult krijgen. In het onwaarschijnlijke geval van een overdosis zal uw arts u nauwlettend controleren op bijwerkingen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Het staken van uw behandeling met Empliciti kan het effect van het geneesmiddel stoppen. Stop de behandeling niet tenzij u dit met uw arts heeft besproken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Uw arts zal deze bijwerkingen met u bespreken en de risico's en voordelen van uw behandeling uitleggen.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in klinische onderzoeken naar elotuzumab:

Infusiegerelateerde reacties

Empliciti is in verband gebracht met infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 2 “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). **Vertel het onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige als u zich niet goed voelt tijdens de infusie.** Hieronder volgt een lijst met typische symptomen die geassocieerd zijn met infusiegerelateerde reacties:

- Koorts
- Rillingen
- Hoge bloeddruk

Andere symptomen kunnen zich ook voordoen. Uw arts kan overwegen om de infusiesnelheid van Empliciti te vertragen of te onderbreken om deze symptomen onder controle te houden.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen)

- Koorts
- Keelpijn
- Pneumonie
- Gewichtsverlies
- Lage aantallen witte bloedcellen
- Hoesten
- Gewone verkoudheid
- Hoofdpijn
- Diarree
- Zich vermoeid of zwak voelen

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen voorkomen)

- Pijn op de borst
- Bloedstolsels in de aders (trombose)
- Pijnlijke huiduitslag met blaren (gordelroos, zona)
- Nachtzweeten
- Stemningswisselingen
- Verminderde gevoeligheid, vooral in de huid
- Allergische reacties (overgevoeligheid)
- Pijn in de mond/keelstreek/ keelpijn

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen voorkomen)

- Plotselinge levensbedreigende allergische reactie (anafylactische reactie)

Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van de hierboven vermelde bijwerkingen krijgt. Probeer de symptomen die u heeft niet zelf te behandelen met andere geneesmiddelen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de injectieflacon en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie moet de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk overgebracht worden van de injectieflacon naar de infusiezak.

Na verdunning moet de infusie binnen 24 uur na bereiding voltooid worden. Het product moet onmiddellijk gebruikt worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, kan de oplossing voor infusie gedurende maximaal 24 uur bewaard worden in de koelkast (2°C - 8°C).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is elotuzumab.
Elke injectieflacon met poeder bevat 300 mg of 400 mg elotuzumab.
Na reconstitutie bevat elke ml concentraat 25 mg elotuzumab.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn sucrose, natriumcitraat (zie rubriek 2 "Empliciti bevat natrium"), citroenzuurmonohydraat en polysorbaat 80 (E433).

Hoe ziet Empliciti eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Empliciti poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat) is een witte tot gebroken witte hele of gefragmenteerde koek in een glazen injectieflacon.

Empliciti is verkrijgbaar in verpakkingen van 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Ierland

Fabrikant

CATALENT ANAGNI S.R.L.
Loc. Fontana del Ceraso snc
Strada Provinciale Casilina, 41
03012 - ANAGNI (FR)
Italië

Swords Laboratories t/a Bristol-Myers Squibb Cruiserath Biologics
Cruiserath Road, Mulhuddart
Dublin 15, D15 H6EF
Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

България

Bristol-Myers Squibb Kft.
Тел.: + 359 2 4942 480

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002(+49 (0)89 121 42 350)

Eesti

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +372 640 1030

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00

Frankrijk

Bristol-Myers Squibb SARL
Tel: + 33 (0)58 84 96

Hrvatska

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
TEL: +385 1 2078 508

Ierland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: + 353 (0)1 483 3625

Ísland

Bristol-Myers Squibb AB hjá Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61

Lietuva

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +370 52 369140

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 808 9433

Malta

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 356 23976333

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway Ltd
Tlf: + 47 67 55 53 50

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa,
S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00

România

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: + 40 (0)21 272 16 00

Slovenija

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: +386 1 2355 100

Slovenská republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 421 2 20833 600

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 357 800 92666

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00

Latvija

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel: +371 66164750

Verenigd Koninkrijk

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals Ltd
Tel: + 44 (0800) 731 1736

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**Vorbereiding en toediening van Empliciti****Berekening van de dosis**

Bereken de dosis (mg) en bepaal het aantal benodigde injectieflacons voor de dosis (10 mg/kg of 20 mg/kg) op basis van het lichaamsgewicht . Er kan meer dan één injectieflacon Empliciti nodig zijn om de totale dosis aan de patiënt toe te dienen.

- De totale dosis elotuzumab in mg is gelijk aan het lichaamsgewicht van de patiënt in kg vermenigvuldigd met de elotuzumab dosis (10 of 20 mg/kg).

Reconstitutie van de injectieflacons

Reconstitueer elke injectieflacon Empliciti aseptisch met een injectiespuit van voldoende grootte en een naald van 18 Gauge of kleiner, zoals getoond in tabel 1. Er kan een lichte tegendruk ervaren worden bij het toedienen van het water voor injecties, wat als normaal beschouwd wordt.

Tabel 1: Instructies reconstitutie

Sterkte	Hoeveelheid water voor injecties, vereist voor reconstitutie	Uiteindelijke volume van gereconstitueerd Empliciti in de injectieflacon	Concentratie na reconstitutie
injectieflacon 300 mg	13,0 ml	13,6 ml	25 mg/ml
injectieflacon 400 mg	17,0 ml	17,6 ml	25 mg/ml

Houd de injectieflacon rechtop en meng de oplossing door de injectieflacon rond te draaien om de gelyofiliseerde koek op te lossen. Draai de injectieflacon dan een paar keer om om het poeder op te lossen dat mogelijk nog aanwezig is bovenaan bovenin de injectieflacon of op de stopper. Vermijd krachtige agitatie, NIET SCHUDDEN. Het gelyofiliseerde poeder moet in minder dan 10 minuten oplossen.

Nadat de resterende vaste stoffen volledig opgelost zijn, laat u de gereconstitueerde oplossing voor 5 tot 10 minuten staan. De gereconstitueerde oplossing is kleurloos tot lichtgeel en doorzichtig tot zeer opaalachtig. Empliciti moet visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring voordat het wordt toegediend. Voer de oplossing af indien deeltjes of verkleuring worden waargenomen.

Vorbereiden van de oplossing voor infusie

De gereconstitueerde oplossing dient verdund te worden met 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose-injectie om een uiteindelijke concentratiebereik voor infusie tussen de 1

mg/ml en 6 mg/ml te verkrijgen. Het volume van de 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose-injectie moet aangepast worden zodat de 5 ml/kg lichaamsgewicht van de patiënt bij welke gegeven dosis Empliciti ook niet wordt overschreden.

Bereken het benodigde volume (ml) van het verdunningsmiddel (ofwel 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing voor injectie of 5% glucose-injectie) om de oplossing voor infusie voor de patiënt te bereiden.

Trek het noodzakelijke volume voor de berekende dosis op uit elke injectieflacon, tot een maximum van 16 ml uit een injectieflacon van 400 mg en 12 ml uit een injectieflacon van 300 mg. Iedere injectieflacon bevat een lichte overvulling om voldoende extraheerbaar volume te garanderen.

Breng het opgetrokken volume uit alle injectieflacons die nodig waren volgens de berekende dosis voor deze patiënt over in een enkele infusiezak gemaakt van polyvinylchloride of polyolefine die het berekende volume van het verdunningsmiddel bevat.

Meng de infusie voorzichtig door middel van handmatige rotatie. Niet schudden.

Empliciti is enkel voor eenmalig gebruik. Gooi al het overgebleven middel in de injectieflacon weg.

Toediening

De gehele infusie met Empliciti moet toegediend worden met een infusieset en een steriel, niet-pyrogeen, laagproteïnebindend filter (met poriegrootte van 0,2-1,2 µm) met gebruikmaking van een geautomatiseerde infusiepomp.

De infusie met Empliciti is verenigbaar met:

- containers uit PVC en polyolefine;
- PVC-infusiesets;
- polyethersulfon en nylon inlinefilters met poriegrootten van 0,2 µm tot 1,2 µm.

Infusiesnelheid voor Empliciti 10 mg/kg lichaamsgewicht

Empliciti 10 mg/kg lichaamsgewicht moet worden gestart met een infusiesnelheid van 0,5 ml/min. Als het goed verdragen wordt, kan de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd worden, zoals beschreven in tabel 2. De maximale infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 5 ml /min.

Tabel 2: Infusiesnelheid voor Empliciti 10 mg/kg lichaamsgewicht

Cyclus 1, dosis 1		Cyclus 1, dosis 2		Cyclus 1, dosis 3 en 4 en alle daaropvolgende cycli
Tijdsinterval	Snelheid	Tijdsinterval	Snelheid	Snelheid
0 - 30 min	0,5 ml/min	0 - 30 min	3 ml/min	5 ml/min*
30 - 60 min	1 ml/min	≥ 30 min	4 ml/min*	
≥ 60 min	2 ml/min*	-	-	

* Houd deze snelheid aan tot de infusie voltooid is.

Infusiesnelheid voor Empliciti 20 mg/kg lichaamsgewicht

Empliciti 20 mg/kg lichaamsgewicht moet worden gestart met een infusiesnelheid van 3 ml/min. Als de infusie goed verdragen wordt, kan de infusiesnelheid stapsgewijs verhoogd worden, zoals beschreven in tabel 3. De maximale infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 5 ml /min.

Bij patiënten waarbij de snelheid verhoogd is naar 5 ml/min bij de dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht moet de snelheid worden verlaagd naar 3 ml/min bij de eerste infusie van 20 mg/kg lichaamsgewicht.

Tabel 3: Infusiesnelheid voor Empliciti 20 mg/kg lichaamsgewicht

Dosis 1	Dosis 2 en alle daaropvolgende doses
---------	--------------------------------------

Tijdsinterval	Snelheid	Snelheid
0-30 min	3 ml/min	5 ml/min*
≥ 30 min	4 ml/min*	

* Houd deze snelheid aan tot de infusie voltooid is.

De infusieoplossing van Empliciti moet onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en bewaaromstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaliter niet meer bedragen dan 24 uur bij 2°C - 8°C, beschermd tegen licht. De gereconstitueerde of verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren. De oplossing voor infusie kan maximaal 8 uur van de totale 24 uur bewaard worden bij 20°C - 25°C en bij kamerverlichting. Deze periode van 8 uur is inclusief de periode voor het toedienen van het product.

Verwijdering

Bewaar geen ongebruikte delen van de infusieoplossing voor hergebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.